

Anafilaxia

8 Anos de internamentos no Serviço de Imunoalergologia do
Hospital de Santa Maria (HSM)

Inês Madeira Sangalho

Mestrado Integrado em Medicina

Orientador: Prof. Doutor Manuel Branco Ferreira

Serviço de Imunoalergologia

Hospital de Santa Maria / Centro Hospitalar Lisboa Norte

Abril de 2016

Índice

Resumo.....	1
Abstract	2
Introdução	3
Material e Métodos	5
Resultados	6
Discussão	12
Agradecimentos	17
Bibliografia	18

Resumo

A anafilaxia é uma entidade muito variável do ponto de vista sintomatológico, tornando o seu diagnóstico bastante difícil. Dada a maior frequência de internamentos por este quadro, analisou-se uma população de doentes internados no serviço de Imunoalergologia do HSM de modo a perceber as principais características destas reações. A anafilaxia foi mais comum no sexo feminino (58%) e as principais causas foram os fármacos, os alimentos e as provas de provocação, correspondendo respetivamente, a 49%, 26% e 8% dos casos. Houve uma predominância de casos de anafilaxia por fármacos no Inverno ao invés da anafilaxia alimentar, mais comum na Primavera. Metade dos doentes não referiu episódios anteriores de anafilaxia. Registou-se um predomínio de manifestações mucocutâneas (93%), seguido de respiratórias (71%) e de cardiovasculares (32%). A maioria das reações foram de gravidade moderada (57%). Registou-se um maior número de casos graves na anafilaxia por fármacos, no sexo masculino, em idades mais avançadas e nos casos sem episódios anteriores. 77% dos casos foram observados por Otorrinolaringologia e em 32% destes objetivaram-se alterações das vias aéreas superiores; destas, as alterações laríngeas constituíram 41% dos casos. 55% dos doentes receberam tratamento com adrenalina e em 52% dos casos foi prescrita uma caneta auto-injetora. Como tal, as observações assemelham-se a outros estudos publicados, sendo a administração de adrenalina bastante superior nesta série. Além disso, denota-se também um maior contributo do serviço de Otorrinolaringologia na avaliação dos doentes.

Abstract

Anaphylaxis is a very variable entity, making its diagnosis quite difficult. Given the greater frequency of admissions due to this disease, a population of patients in the Allergy Department was analysed in order to understand the main features of these reactions. Anaphylaxis was more common in females (58%) and the main causes were drugs, food and provocation tests, corresponding respectively to 49%, 26% and 8% of cases. There were more cases of drug anaphylaxis in winter; food anaphylaxis was more common in spring. Half of the patients didn't mention previous episodes of anaphylaxis. There was a predominance of mucocutaneous (93%) manifestations, followed by respiratory (71%) and cardiovascular (32%) manifestations. Most of the reactions were of moderate severity (57%). There were more severe cases due to drug anaphylaxis, in males, in patients with older ages and in the cases without previous episodes. 77% of cases were observed by Otorhinolaryngology, and of these, 32% showed ENT changes; of these, laryngeal changes constituted 41% of cases. 55% of patients received treatment with epinephrine and in 52% of cases adrenaline auto-injector was prescribed. As such, the observations are similar to other published studies. However, the administration of adrenaline is higher in this series. In addition, it also denotes a greater contribution by the ENT Service in the evaluation of patients.

Introdução

A anafilaxia pode ser definida como uma reação de hipersensibilidade, generalizada ou sistêmica, que pode ser fatal quando não tratada atempadamente¹. O seu diagnóstico é puramente clínico, devendo basear-se no reconhecimento da instalação súbita de um conjunto característico de sinais e sintomas, minutos a horas após a exposição a um estímulo conhecido ou suspeito. Tipicamente, os sintomas afetam 2 ou mais sistemas: cutâneo-mucoso, respiratório, gastrointestinal, cardiovascular e neurológico. No entanto, por se tratar de uma entidade com um espectro muito alargado e variável de sintomas, o diagnóstico é, por vezes, difícil.

A maioria dos episódios de anafilaxia são desencadeados por um mecanismo imunológico envolvendo a IgE, induzindo a ativação de mastócitos e basófilos com libertação de mediadores inflamatórios, nomeadamente histamina, triptase, prostaglandinas e leucotrienos. Este é o caso de muitas das reações provocadas por alimentos, fármacos e látex². No entanto, algumas reações não são mediadas por IgE, nomeadamente, as provocadas por exercício, AINEs e contrastes iodados. Relativamente a estas reações sabe-se que, caso sejam mediadas por IgG, os basófilos tomam um papel mais importante que os mastócitos, sendo o PAF o principal mediador envolvido³.

De acordo com as *Guidelines para a Avaliação e Tratamento de Anafilaxia* da *Organização Mundial de Alergia*⁴ o fármaco de 1ª linha no tratamento de um episódio de anafilaxia é a adrenalina administrada por via intramuscular. A sua ação a nível dos recetores $\alpha 1$, $\beta 1$ e $\beta 2$ adrenérgicos permite a prevenção e melhoria do quadro de hipotensão e choque, a diminuição da obstrução das vias aéreas superiores e inferiores, bem como a diminuição da intensidade da urticária e do angioedema. Como terapêutica complementar⁴ está indicada: oxigenoterapia, fluidoterapia, anti-histamínicos H1 e H2, corticoesteróides e agonistas $\beta 2$ adrenérgicos.

Em relação ao tratamento da anafilaxia a longo prazo⁴ este deve incluir: a prescrição de caneta auto-injetora de adrenalina na alta hospitalar; a confirmação do fator causal em ambulatório através da avaliação alergológica (testes cutâneos, IgE específicas séricas e/ou provas de provocação) e, por fim, evicção dos fatores causais confirmados e, caso tal não seja possível, considerar a imunoterapia específica.

Tendo em conta que a frequência de internamentos por anafilaxia está a aumentar⁵ e que, de acordo com um estudo recente⁶, uma em cada 300 pessoas na Europa irá sofrer uma reação de anafilaxia pelo menos uma vez na vida, pode-se afirmar que este se trata de um problema relativamente comum na realidade em que nos encontramos. Daí a importância de perceber as principais características deste tipo de reações, analisando os internamentos por este tipo de patologia.

Assim sendo, o objetivo do estudo realizado consiste na caracterização de uma amostra de doentes internados num serviço de Imunoalergologia com o diagnóstico de anafilaxia.

Material e Métodos

Para a realização deste estudo foram analisadas as notas de alta e processos de internamento referentes a episódios de anafilaxia admitidos no serviço de urgência do Hospital de Santa Maria e internados no serviço de Imunoalergologia entre os anos 2005 e 2013.

Foram selecionadas 146 notas de alta cujo diagnóstico de saída foi anafilaxia. Dessas notas de alta, apenas 133 processos de internamento estavam disponíveis ou continham dados suficientes para análise, tendo estes sido utilizados, após cuidada seleção, para constituir a amostra considerada neste estudo.

A partir desta amostra foram analisados vários aspetos relacionados com o quadro de anafilaxia, nomeadamente: época do ano, ocorrência ou não de episódios anteriores, estímulos causais, manifestações clínicas (por sistema de órgãos), classificação de gravidade de Brown⁷ (abordada também nas NOC de anafilaxia nacionais⁸), observação pela especialidade de Otorrinolaringologia, alterações das vias aéreas superiores, compromisso hemodinâmico, compromisso respiratório, administração de adrenalina e prescrição da mesma à data da alta.

Relativamente ao compromisso hemodinâmico, considerou-se existente caso a TA sistólica fosse inferior a 90 mmHg, de acordo com o que é proposto na classificação de Brown⁷. Quanto ao compromisso respiratório, pesquisou-se alterações à auscultação pulmonar (diminuição do murmúrio vesicular, murmúrio vesicular rude, sibilos, roncos) bem como os níveis de saturação periférica de oxigénio, medidos por oxímetro de pulso pelos serviços de emergência médica (INEM) ou registados no serviço de urgência do Hospital. Neste caso, considerou-se que existia hipoxemia caso o valor de saturação fosse inferior ou igual a 92%⁷.

Resultados

Caracterização geral da amostra

A amostra selecionada era constituída por doentes de ambos os géneros (feminino: 58%, masculino: 42%), com idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos, distribuídas de acordo com a Figura 1 e com uma idade média de 46 ± 18 anos.

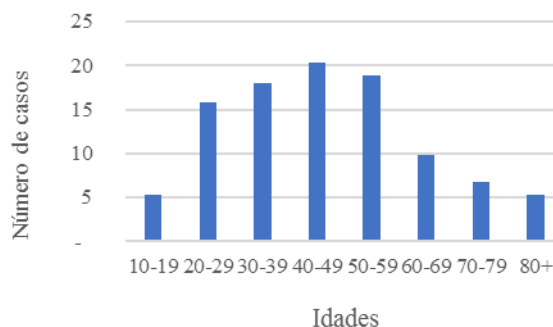


Figura 1 – Distribuição etária da amostra

Estímulos causais

Os três estímulos causais mais frequentes foram: fármacos (49%, n=65), alimentos (26%, n=35) e provas de provocação (8%, n=11), como se observa na Figura 2.

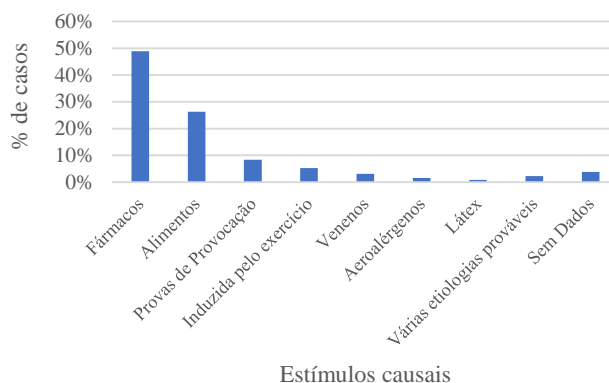


Figura 2 – Grupos de estímulos causais da reação de anafilaxia

Em relação aos grupos etiológicos mais frequentes (fármacos e alimentos), a distribuição de causas encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1 – Distribuição de causas na anafilaxia medicamentosa e alimentar

Fármacos	Nº de casos (%)	Alimentos	Nº de casos (%)
AINE	21 (32%)	Mariscos	8 (23%)
AB Beta-Lactâmicos	12 (18%)	Outros alimentos	3 (9%)
Outros antibióticos	7 (11%)	Frutos Secos	5 (14%)
Outros fármacos	9 (14%)	Frutos Frescos	4 (11%)
Paracetamol	3 (5%)	Leite	4 (11%)
Contrastes	2 (3%)	Peixe	3 (9%)
Múltiplos fármacos	11 (17%)	Múltiplos Alimentos	8 (23%)
Total	65 (100%)	Total	35 (100%)

Dentro dos fármacos (n=65), os anti-inflamatórios não-esteróides (n=21, 32%) e os antibióticos (n=19, 29%), particularmente os beta-lactâmicos (n=12, 18%) apresentam-se como os fatores causais mais comuns; relativamente aos alimentos (n=35), os mariscos (n=8, 23%) e os frutos secos (n=5, 14%) são aqueles que mais frequentemente estiveram envolvidos nas reações de anafilaxia estudadas. Por último, dentro das reações de anafilaxia provocadas por provas de provocação (n=11), houve um maior número de casos no grupo de provas de provocação com fármacos (n=10, 91%). Isto reflete, também, o maior número de provas de provocação realizadas com fármacos no Hospital de Dia de Imunoalergologia.

Ainda em relação aos estímulos causais verifica-se que, neste estudo, a maior percentagem de casos de anafilaxia por fármacos (n=65) ocorreu na faixa etária dos 50-59 anos (n=13, 20%) ao invés da anafilaxia alimentar (n=35) que predominou na faixa etária dos 20-29 anos (n=10, 26%).

Época do ano

No geral, a ocorrência de episódios de anafilaxia não pareceu ter uma distribuição sazonal, sendo relativamente homogénea durante todo o ano.

Ao analisar as principais etiologias, verifica-se que, dentro dos 65 casos de anafilaxia causada por fármacos, a maior parte ocorreu no Inverno (n=20, 31%) ao contrário da Primavera, época em que existiu um menor número de casos (n=14, 21%). Relativamente aos 35 casos de anafilaxia alimentar, um maior número destes ocorreu na Primavera (n=11, 31%) comparativamente a um número de casos mais reduzido no Inverno (n=7, 20%).

Episódios anteriores

Em relação a este parâmetro constata-se que, cerca de metade dos doentes (70 casos dos 133 estudados, 53%) não referiu ou não tinha registado qualquer episódio anterior de anafilaxia. Dentro dos 59 casos (44%) que registaram episódios anteriores, uma grande parte (n=25, 42%) referiu apenas um episódio e em apenas 6 casos (10%) houve registo de 4 ou mais episódios. Em 4 dos 133 casos (3%), não foi possível obter dados acerca deste parâmetro.

Dos 59 casos que referiram episódios anteriores, 23 (48%) correspondiam a anafilaxia causada por fármacos, 14 (29%) a anafilaxia alimentar e 11 a anafilaxia decorrente de provas de provocação, o que corresponde à totalidade destes casos. Relativamente aos restantes casos, 6 corresponderam a anafilaxia induzida por exercício e 5 trataram-se de casos cuja etiologia era desconhecida.

Quadro clínico – sinais e sintomas

Ao analisar a sintomatologia dos doentes que se dirigiram ao serviço de Urgência, constata-se que os sistemas mais afetados foram o cutâneo-mucoso (124 casos dos 133 estudados, 93%), o respiratório (95 casos dos 133 estudados, 71%) e o gastrointestinal (43 dos 133 casos estudados, 32%).

Relativamente aos principais estímulos causais (fármacos, alimentos e provas de provocação), não se verificaram diferenças entre as manifestações clínicas.

Classificação de Gravidade

Aplicando a classificação de Gravidade de Brown⁷ a maior parte dos casos registados classificaram-se como de gravidade moderada (n= 76, 57%). Registaram-se 45 casos (34%) de gravidade grave e os casos de gravidade ligeira, ou seja, aqueles em que houve somente a afeição da pele e mucosas, corresponderam a uma percentagem reduzida dos casos estudados (n= 12, 9%).

Analisando a gravidade dos episódios de acordo com várias variáveis diferentes obteve-se o Quadro 2.

Quadro 2 – Gravidade dos episódios consoante diferentes variáveis. (Nota: PP – Provas de Provocação; EA – episódios anteriores)

Variáveis/ Gravidade	Fármacos	Alimentos	PP	Sexo F	Sexo M	≤40 A	>40A	EA	Sem EA
Ligeira	4 (6%)	5 (14%)	3 (27%)	8 (10%)	4 (7%)	7 (13%)	5 (6%)	7 (12%)	5 (7%)
Moderada	35 (54%)	18 (52%)	7 (64%)	47 (61%)	29 (52%)	32 (59%)	44 (56%)	37 (63%)	37 (53%)
Grave	26 (40%)	12 (34%)	1 (9%)	22 (29%)	23 (41%)	15 (28%)	30 (38%)	15 (25%)	28 (40%)
Total	65 (100%)	35 (100%)	11 (100%)	77 (100%)	56 (100%)	54 (100%)	79 (100%)	59 (100%)	70 (100%)

Da análise do quadro constata-se que nos três grupos etiológicos mais comuns, a maior parte dos casos continuou a ser de gravidade moderada, verificando-se um maior número de casos graves na anafilaxia por fármacos quando comparado com os outros grupos. No que diz respeito ao sexo, denota-se uma ligeira preponderância de casos graves no sexo masculino. Em relação à idade, verificou-se um maior número de casos na faixa etária de doentes com mais de 40 anos. Por fim, os casos que não tinham registo de episódios anteriores apresentaram maior gravidade do que o grupo com episódios anteriores.

Ainda em relação à gravidade dos episódios, importa destacar que no estudo realizado não se registaram quaisquer fatalidades.

Compromisso hemodinâmico e respiratório

Analisando os resultados obtidos constata-se que em 96 dos 133 casos estudados (73%) não existiu compromisso hemodinâmico objetivável. Nos casos hipotensivos os valores variaram entre 50mmHg e 90mmHg (média: 77mmHg, mediana: 80mmHg, desvio-padrão: 11,6mmHg). Além disso, verifica-se que, dos 65 casos de anafilaxia por fármacos, 20 (31%) apresentavam compromisso hemodinâmico, enquanto dos 35 casos de anafilaxia alimentar só 8 (23%) registaram este tipo de compromisso.

Relativamente à afeção do sistema respiratório, verificou-se que 36 dos 95 casos (38%) que apresentavam sintomas respiratórios tinham também hipoxemia ou alterações à auscultação pulmonar.

No que diz respeito à auscultação pulmonar denota-se que, só em 34 dos 133 casos (25%) se registaram alterações. Dentro dos grupos etiológicos, 22 dos 65 casos (34%) de anafilaxia por fármacos tinham alterações à auscultação pulmonar e só 9 dos 35 casos (26%) de anafilaxia alimentar apresentavam este mesmo tipo de alterações.

Quanto às saturações periféricas de oxigénio, verificou-se que só em 18 dos 133 casos (14%) foi registada hipoxemia. Nos casos hipoxémicos os valores de SaO₂ variaram entre 87% e 92% (média: 90%, mediana: 90%, desvio-padrão: 1,4%). Comparando este parâmetro nos dois grupos de alergénios mais comuns constatou-se que dos 35 casos de anafilaxia alimentar, 7 (20%) apresentavam hipoxemia, enquanto apenas 8 dos 65 casos (12%) de anafilaxia por fármacos registaram esta alteração.

Alterações das vias aéreas superiores

Dos 95 casos com sintomatologia respiratória, 62 (65%) apresentavam sintomas laríngeos (rouquidão, aperto cervical, estridor, disфонia, dispneia por obstrução respiratória alta), o que sublinha a importância da observação pela especialidade de Otorrinolaringologia. Esta permite a avaliação de edema laríngeo, o qual é descrito como um dos achados mais comuns em autópsias realizadas após morte por reação anafilática^{9,10}.

Denota-se que 102 dos 133 casos (77%) em estudo foram observados pela especialidade de ORL, sendo que, dentro destes, em 32 (31%) foram objetivadas, de facto, alterações das vias aéreas superiores. No entanto, importa referir que, na grande maioria dos casos, essa observação foi realizada após administração de terapêutica. Em mais de metade dos casos (33 dos 62 casos, 53%), apesar de os doentes referirem sintomas laríngeos à entrada, não se observaram alterações na observação otorrinolaringológica.

Relativamente aos grupos etiológicos verifica-se que, dentro dos 35 casos de anafilaxia alimentar, 8 (23%) apresentavam alterações à observação otorrinolaringológica, comparativamente aos 65 casos de anafilaxia por fármacos, dos quais 13 (20%) tinham descritas estas alterações.

As alterações do foro ORL encontram-se representadas no Quadro 3. Como se pode constatar da análise deste quadro as alterações a nível da laringe (edema ou hiperémia da glote, epiglote e espessamento ou hiperémia das cordas vocais) constituem 13 dos 32 casos (41%) que registaram alterações.

Quadro 3 – Alterações do foro ORL registadas no ALERT®

Tipo de alteração	Nº de casos
Edema ou hiperémia da úvula/palato/pilar amigdalino	15 (47%)
Espessamento ou hiperémia das cordas vocais	8 (25%)
Edema glótico/epiglótico/aritnóides	5 (16%)
Edema da língua e/ou edema faríngeo	4 (12%)
Total	32 (100%)

Administração de adrenalina aquando do episódio

Analisando os registos do *software* clínico ALERT® contidos nos processos de internamento constata-se que em 73 dos 133 casos (55%) foi administrada adrenalina.

Ao analisar o Quadro 4 constata-se que, dentro dos casos ligeiros, 50% dos doentes não receberam adrenalina. Já no grupo de reações de gravidade moderada e grave essa percentagem é ligeiramente inferior (45% e 44%, respetivamente).

Quadro 4 – Administração de adrenalina de acordo com a gravidade

Gravidade	Administração de adrenalina	Sem administração de adrenalina	Total
Ligeira	6 (50%)	6 (50%)	12 (100%)
Moderada	42 (55%)	34 (45%)	76 (100%)
Grave	25 (56%)	20 (44%)	45 (100%)

Examinando a administração de adrenalina nos grupos de estímulos causais mais frequentes denota-se que em 38 dos 65 casos (58%) de anafilaxia por fármacos foi administrada adrenalina. Relativamente à anafilaxia alimentar, em 17 dos 35 casos (51%) houve administração deste fármaco. Quanto às provas de provocação, só em 1 dos 11 casos (9%) se administrou adrenalina.

Prescrição de caneta auto-injetora de adrenalina na alta

Ao analisar as várias notas de alta, respetivos processos de internamento e sistema de prescrição *online* denota-se que em 69 dos 133 casos analisados (52%) foi prescrita uma caneta auto-injetora de adrenalina aquando da alta do doente.

Constata-se, ainda, que em 59 dos 63 casos (94%) de anafilaxia não medicamentosa foi prescrita caneta auto-injetora de adrenalina, o que corresponde a 44% de todos os casos analisados. Ao analisar os casos de anafilaxia medicamentosa constata-se que em apenas 10 dos 65 casos (15%) há prescrição de caneta auto-injetora de adrenalina, o que corresponde a 8% de todos os casos analisados.

Discussão

Com este estudo foi possível obter várias informações relacionadas com a anafilaxia numa população observada no contexto de internamento do serviço de Imunoalergologia.

Denota-se um maior número de casos no sexo feminino o que se coaduna com resultados obtidos em vários estudos de séries europeias e americanas realizadas em populações adultas^{7,11-22}. Em relação à gravidade das reações constata-se uma ligeira preponderância de casos graves no sexo masculino. Esta observação também é descrita num estudo canadiano²³ mas vai contra a hipótese proposta por um estudo recente²⁴ de que as reações de anafilaxia poderão ser mais graves no sexo feminino, sendo proposto que os estrogénios possam contribuir para respostas anafiláticas mais pronunciadas. No entanto, importa ressaltar que este estudo foi realizado em modelos animais, não estando disponíveis estudos que comprovem esta hipótese em humanos.

Os três estímulos causais mais comuns foram, por ordem de frequência: fármacos, alimentos e provas de provocação. Estes resultados sobrepõem-se aos publicados em alguns estudos realizados em populações adultas^{18,21} como a série que aqui se apresenta. No entanto, na maioria dos estudos publicados^{11,12,15,19,20,22,25}, os alimentos apresentam-se como desencadeante mais comum o que não se verificou nesta população. Isto deve-se, em grande parte, ao facto deste estudo não ter abordado a população pediátrica onde as anafilaxias alimentares são mais frequentes²⁶⁻²⁹. No entanto, ao analisar neste estudo o estímulo causal de acordo com a idade denota-se que a anafilaxia alimentar é mais comum numa faixa etária mais jovem enquanto a anafilaxia por fármacos predomina nos mais velhos. Relativamente ao terceiro desencadeante mais frequente (provas de provocação) constatou-se que este não é considerado em muitos dos estudos publicados acerca deste assunto.

Nesta série verificou-se que os anti-inflamatórios não-esteróides (32%) e os antibióticos beta-lactâmicos (18%) são os fármacos que mais frequentemente se encontram envolvidos em reações de anafilaxia. Ao comparar estes resultados constata-se que são bastante semelhantes aos de um estudo espanhol²², onde estes são também os grupos de fármacos mais comuns com igual predominância dos AINEs (48%) em relação aos antibióticos beta-lactâmicos (21%). Esta predominância não se observou num estudo australiano⁷ em que os antibióticos (58%) causaram mais frequentemente reações de anafilaxia do que os AINEs (13%), embora estes dois grupos sejam, também, os mais comuns. Noutro estudo europeu¹¹, os AINEs (60%) e os antibióticos (21%) mantêm-se como os grupos de fármacos mais frequentemente envolvidos em reações anafiláticas, com a diferença de que, neste último, predominam as fluoroquinolonas.

Relativamente aos alimentos que mais comumente provocam anafilaxia – marisco (23%) e frutos secos (14%) – os resultados são menos coincidentes em relação a outros estudos. Por exemplo, no

mesmo estudo espanhol²² referido anteriormente, o alimento mais frequentemente envolvido em reações de anafilaxia foi o peixe (17,5%) seguido do marisco (15,9%) e só depois dos frutos secos (14,1%). Já num estudo canadiano²³, os frutos secos (47%), o peixe (17,6%) e só em terceiro lugar, o marisco (8,8%) foram os alimentos mais comumente causadores de anafilaxia. Num estudo coreano³⁰, os três alimentos mais comuns em reações de anafilaxia foram: o marisco (34%), o trigo (34%) e os frutos secos (7%). Esta divergência reflete, provavelmente, os diferentes hábitos alimentares de cada país analisado.

Comparando estes resultados com o panorama nacional descrito num estudo de 2014³¹ que analisou separadamente a população pediátrica e a população adulta constata-se que, na população adulta, há uma semelhança de resultados em relação aos alimentos mais frequentemente envolvidos em reações anafiláticas: marisco (23%) seguido de frutos secos (17%). No que diz respeito aos fármacos, os resultados diferem ligeiramente, com uma predominância dos antibióticos beta-lactâmicos (46%) em relação aos AINEs (22%).

Analisando a época do ano é possível perceber que a ocorrência destes episódios parece ser homogênea ao longo do ano, não apresentando qualquer tipo de sazonalidade. No entanto, ao estudar os principais estímulos causais conclui-se que há um maior número de casos de anafilaxia causados por fármacos no Inverno, o que se pode dever a uma maior utilização de antibióticos e AINEs dado a maior frequência de infeções respiratórias nesta época. Quanto aos alimentos, há um maior número de casos causados por estes na Primavera ao contrário do que é descrito num estudo espanhol²² em que estes são mais frequentes nos meses de Setembro e Novembro.

O facto de, em cerca de 44% dos casos, os doentes referirem episódios anteriores assemelha-se ao resultado de um estudo canadiano realizado em contexto de urgência (50%)¹⁴. No entanto, é bastante superior ao resultado proposto por um estudo alemão (15%) realizado a partir dos registos da consulta externa de Imunoalergologia¹⁸.

Relativamente ao quadro clínico tal como em muitas séries estudadas^{11,18,20-22} os principais sistemas afetados foram o cutâneo-mucoso e o respiratório, não se denotando qualquer diferença entre os estímulos causais mais comuns.

No que diz respeito à gravidade dos episódios constata-se que a maioria dos casos foram de gravidade moderada tal como noutros estudos retrospectivos referentes a casos de anafilaxia admitidos no serviço de Urgência^{22,32,33}. Ao analisar várias variáveis constatou-se que, para além do sexo masculino, há também uma ligeira preponderância de casos graves na anafilaxia por fármacos o que coincide com os resultados de outros estudos^{23,30,33}.

Constatou-se, ainda, que houve um maior número de casos graves nos doentes com mais de 40 anos, tal como verificado noutros estudos^{7,33,34} que demonstraram uma associação entre idades mais avançadas e reações de anafilaxia mais graves.

No que diz respeito a afeção do sistema respiratório verificou-se que, apenas em 38% dos casos, os sintomas respiratórios eram objetiváveis, ou seja, apresentavam hipoxemia ou manifestações de broncospasmo à auscultação pulmonar. Ainda em relação a estes parâmetros verificou-se que o número de casos com compromisso circulatório e alterações à auscultação pulmonar foi maior na anafilaxia por fármacos, o que se coaduna com a observação de que existe um maior número de casos graves neste grupo etiológico. Por outro lado, existe um maior número de casos de hipoxemia na anafilaxia alimentar. Esta observação pode estar relacionada com o facto de o diagnóstico de asma ser um fator de risco para anafilaxia fatal causada por alimentos, relacionando-se com uma maior gravidade dos casos, como é proposto em alguns estudos^{35,36}. Assim, percebe-se que existe uma relação entre sintomas e sinais respiratórios e as reações alérgicas alimentares, apesar destes não estarem sempre associados a este tipo de reações.

Em relação à afeção da mucosa laríngea, apesar da elevada percentagem de casos em que é referida sintomatologia laríngea (65%) e da elevada quantidade de casos observados pela especialidade de Otorrinolaringologia (77%), o número de doentes em que se objetivaram, de facto, alterações a nível da laringe ou da faringe foi baixo (31%). Isto poderá dever-se ao facto de a maioria das observações ter sido realizada após instituição de terapêutica, com melhoria do quadro inflamatório e, consequentemente, do edema da mucosa laríngea ou faríngea, o que pode ter alterado os resultados obtidos. No entanto, não foram encontrados estudos que abordem este assunto.

No que diz respeito à administração de adrenalina como terapêutica de 1ª linha verificou-se que esta foi administrada em 55% dos casos estudados. Comparativamente a vários estudos europeus^{11,14,23,37,38} em que a percentagem de casos com adrenalina administrada no contexto do serviço de urgência varia entre 17% e 43% pode afirmar-se que o valor aqui apresentado é mais positivo, coadunando-se com os princípios de tratamento de anafilaxia propostos pelas *Guidelines para a Avaliação e Tratamento de Anafilaxia* da Organização Mundial de Alergia⁴.

Apesar de ser ligeiramente superior nos casos moderados a graves, percebe-se ainda que a administração não parece ter como critério a gravidade do episódio. A mesma observação foi constatada num estudo canadiano³² em que a administração de adrenalina e de corticosteróides era semelhante independentemente da gravidade do episódio. No entanto, um estudo coreano³⁰ verificou que o número de casos em que era administrada adrenalina IM era maior nos casos moderados e graves, denotando uma associação entre gravidade do episódio e administração de adrenalina.

Em relação à prescrição da caneta auto-injetora de adrenalina IM verificou-se que esta correspondia a cerca de metade dos casos, valor bastante superior aos resultados obtidos noutros estudos europeus^{11,14,37,38}. Comparando a anafilaxia medicamentosa com a anafilaxia não medicamentosa verifica-se que a prescrição é muito maior no segundo grupo. Isto poderá dever-se ao facto de haver uma menor probabilidade de reexposição a fármacos identificados como potencial desencadeante da reação anafilática. Pelo contrário, na anafilaxia alimentar ou idiopática a probabilidade de haver uma reexposição será maior, por ingestão inadvertida (num restaurante, por exemplo) ou por se desconhecer a causa.

Estudos portugueses publicados sobre anafilaxia^{26,31,39} abordaram os registos da SPAIC (Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica) e do CPARA (Catálogo Português de Alergias e Outras Reações Adversas) – um registo estruturado de alergias e outras reações adversas, em suporte eletrónico, disponível para todos os profissionais de saúde e para os próprios utentes. Além disso, foram ainda analisados os casos de anafilaxia por fármacos a nível nacional e os casos de anafilaxia seguidos na consulta externa de um departamento pediátrico de Imunoalergologia. Assim sendo, este estudo destaca-se pelo facto de abordar, não só os registos da urgência de casos de anafilaxia, mas também o contexto de internamento respetivo numa população adulta.

Uma das limitações deste estudo centra-se no facto de se tratar de um estudo observacional retrospectivo o que faz com que o viés de memória seja inevitável, não se podendo confirmar os diagnósticos descritos nem as observações realizadas. Assim, as notas clínicas podem não estar completas o que pode levar a que alguns casos sejam mal classificados (diagnóstico sobrevalorizado ou desvalorizado). No entanto, esta limitação é partilhada com grande parte dos estudos sobre anafilaxia baseados em análise de populações que foram publicados até à data.

Relativamente a estudos futuros propõe-se a realização de estudos prospetivos, nomeadamente, através do *follow-up* anual de doentes com a primeira reação de anafilaxia registada no serviço de urgência, visto esta ser uma das lacunas no que diz respeito ao estudo da anafilaxia. Além disso, poderia analisar-se quais as co-morbilidades que podem aumentar a gravidade do quadro de anafilaxia, nomeadamente antecedentes pessoais de asma, medicação habitual com IECAs ou outros fatores eventuais. Por fim, poderia investigar-se o seguimento em consulta de Imunoalergologia dos doentes analisados neste estudo, verificando-se quais os testes realizados e o número de alérgenos comprovados relativamente à suspeita inicial.

Conclui-se, então, que este trabalho se destacou pelo facto de incluir registos de internamento, ao contrário da maioria dos estudos realizados neste âmbito, os quais têm por base registos de urgência e de consulta externa. Além disso, é ainda de destacar que, nesta série, se constatarem valores

superiores de administração de adrenalina em contexto de urgência bem como resultados bastante superiores de prescrição de caneta auto-injetora aquando da alta, comparativamente a outros estudos. Por fim, ressalva-se, ainda, a grande articulação entre os serviços de Imunoalergologia e Otorrinolaringologia que não é descrita noutros estudos.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de expressar o meu profundo agradecimento ao Professor Doutor Manuel Branco Ferreira por ter aceite orientar este Trabalho Final de Mestrado, bem como por toda a disponibilidade, auxílio e atenção prestados durante a realização do mesmo. Agradeço também a partilha de conhecimentos científicos e clínicos e a análise crítica que permitiram aprimorar este trabalho.

Gostaria de agradecer ao secretariado do Arquivo de Medicina II, toda a simpatia e auxílio prestados na recolha dos dados.

Agradeço também à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa os seis anos de formação, proporcionando-me as ferramentas necessárias para desempenhar a função a que me proponho.

Expresso sentidas palavras de gratidão a todos os meus amigos e colegas, pelo apoio prestado ao longo do curso e de todo este processo formativo; os momentos de discussão, de trabalho, de diversão e de descontração tão necessários.

Um sincero obrigado ao José Pedro, pelo apoio constante, por não me fazer esquecer quem sou e aquilo que quero e consigo atingir, pela paciência, pelo amor e por toda a ajuda prestada não só ao longo da concretização deste trabalho como em todos os aspetos da minha vida.

Por fim, agradeço a toda a minha família terem-me apoiado e aconselhado durante o meu percurso de vida. Aos meus pais, a educação e valores transmitidos, que em muito me ajudaram a moldar a pessoa que hoje sou. À minha irmã por estar sempre ao meu lado e pela confiança que deposita em mim e que me faz querer ser mais e melhor todos os dias.

Bibliografia

1. Simons F.E.R, Arduzzo L.R.F, Bilò M.B., Cardona V. et al. (2014) International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 7(1):9.
2. Kim H., Fischer D. (2011) Anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 7 (Suppl 1):S6.
3. Mukai K., Obata K., Tsujimura Y., Karasuyama H. (2009) New insights into the roles for basophils in acute and chronic allergy. *Allergology International* 58:11-19.
4. Simons F.E.R., Arduzzo L.R.F., Bilò M.B., El-Gamal Y.M. et al. (2011) World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 4(2):13-37.
5. Simons F.E.R., Ebisawa M., Sanchez-Borges M., Thong B.Y. et al. (2015) 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal* 8(1):32.
6. Panesar S.S., Javad S., De Silva D., Nwaru B.I. et al. (2013) The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review. *Allergy* 68(11):1353-1361.
7. Brown S. (2004) Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114(2):371-376.
8. Direcção Geral de Saúde. Anafilaxia: Registo e Encaminhamento. Norma de Orientação Clínica nº 004/2012 de 16/12/2012 atualizada a 18/12/2014. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042012-de-15112012.aspx>
9. Xu Y.S., Kastner M., Harada L., Xu A., et al. (2014) Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 10(1):38.
10. Pumphrey R.S.H., Roberts I.S.D. (2000) Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *Journal of Clinical Pathology* 53(4):273-276.
11. Beyer K., Eckermann O., Hompes S., Grabenhenrich L. et al. (2012) Anaphylaxis in an emergency setting - Elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 67(11):1451-1456.
12. Harduar-Morano L., Simon M.R., Watkins S., Blackmore C. (2011) A population-based

- epidemiologic study of emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128(3):594-600.
13. Grunau B.E., Li J., Yi T.W., Stenstrom R. et al. (2014) Incidence of clinically important biphasic reactions in emergency department patients with allergic reactions or anaphylaxis. *Annals of Emergency Medicine* 63(6):736-744.
 14. Caton E.J.R, Flynn M. (2013) Management of anaphylaxis in the ED: A clinical audit. *International Emergency Nursing* 21(1):64-70.
 15. Rohacek M., Edenhofer H., Bircher A., Bingisser R. (2014) Biphasic anaphylactic reactions: Occurrence and mortality. *Allergy* 69(6):791-797.
 16. Sheikh A., Hippisley-Cox J., Newton J., Fenty J. (2008) Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *Journal of the Royal Society of Medicine* 101(3):139-143.
 17. Turner P.J., Gowland M.H., Sharma V., Ierodiakonou D. et al. (2014) Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(4):956-963.
 18. Treudler R., Kozovska Y., Simon J.C. (2008) Severe immediate type hypersensitivity reactions in 105 German adults: when to diagnose anaphylaxis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 18(1):52-58.
 19. Cetinkaya F., Incioglu A., Birinci S., Karaman B.E. et al. (2013) Hospital admissions for anaphylaxis in Istanbul, Turkey. *Allergy* 68(1):128-130.
 20. Decker W.W., Campbell R.L., Manivannan V., Luke A. et al. (2008) The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 122(6):1161-1165.
 21. Wood R.A., Camargo C.A., Lieberman P., Sampson H.A. et al. (2014) Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(2):461-467.
 22. Alonso M.A.T, Moro M.M., García M.V.M, Hernández J.E. et al. (2012) Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): A population-based study. *Clinical and Experimental Allergy* 42:578-589.
 23. Kimchi N., Clarke A., Moisan J., Lachaine C. et al. (2015) Anaphylaxis Cases Presenting To Primary Care Paramedics In Quebec. *Immunity, Inflammation and Disease* 3(4): 406-410.

24. Hox V., Desai A., Bandara G., Gilfillan A.M. et al. (2014) Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(3):729-736.e5.
25. Mullins R.J., Dear K.B.G., Tang M.L.K. (2015) Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998-1999 to 2011-2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 136(2):367-375.
26. Gaspar A., Santos N., Piedade S., Santa-Marta C. et al. (2015) One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 47(6):197-205.
27. Vetander M., Helander D., Flodström C., Östblom E. et al. (2012) Anaphylaxis and reactions to foods in children - a population-based case study of emergency department visits. *Clinical and Experimental Allergy* 42(4):568-577.
28. De Silva I.L., Mehr S.S., Tey D., Tang M.L.K. (2008) Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 63(8):1071-1076.
29. Braganza S.C., Acworth J.P., Mckinnon D.R.L., Peake J.E. et al. (2006) Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Archives of Disease in Childhood* 91:159-163.
30. Ye Y-M., Kim M.K., Kang H-R., Kim T-B. et al. (2015) Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in korean adults: a multicenter retrospective case study. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 7(1):22-29.
31. Amaral R., Morais-Almeida M., Gaspar A., Sá-Sousa A. et al. (2014) A Anafilaxia em Portugal: Primeiros registos do Catálogo Português de Alergias e outras Reacções Adversas. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 22(1):23-32.
32. Asai Y., Yanishevsky Y., Clarke A., La Vieille S. et al. (2014) Rate, Triggers, Severity and Management of Anaphylaxis in Adults Treated in a Canadian Emergency Department. *International Archives of Allergy and Immunology* 164:246-252.
33. Brown S.G.A., Stone S.F., Fatovich D.M., Burrows S.A. et al. (2013) Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132(5):1141-1149.e5.
34. Worm M., Edenharter G., Ruëff F., Scherer K. et al. (2012) Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 67(5):691-698.

35. Bock S.A., Muñoz-Furlong A., Sampson H.A. (2001) Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107(1):191-193.
36. Smith P.K., Hourihane J.O'B., Lieberman P. (2015) Risk multipliers for severe food anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 8:30.
37. Alvarez-Perea A., Tomas-Perez M., Martinez-Lezcano P., Marco G. et al. (2015) Anaphylaxis in Adolescent/Adult Patients Treated in the Emergency Department: Differences Between Initial Impressions and the Definitive Diagnosis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 25(4):288-294.
38. Gelincik A., Demirtürk M., Yılmaz E., Ertek B. et al. (2013) Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 110 (2):96-100.
39. Faria E., Rodrigues-Cernadas J., Gaspar A., Botelho C. et al. (2012) Anafilaxia induzida por fármacos: Registo Nacional 2007-2010. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* 20(2):93-107.